

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

☒ **Select All**  
☒ **Clear Selections**

**Print/Save Selected**

**Send Results**

**Format**  
**Display Selected** **Full** 

1. ☒

1/19/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

009298193

WPI Acc No: 1992-425602/199252

XRAM Acc No: C92-188774

**New pantoprazole tablets and pellets for oral. admin. with improved stability - are gastric fluid-resistant and have core contg. polyvinyl pyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose binder and opt. mannitol filler**

Patent Assignee: BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (BYKG ); BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB GMBH (BYKG )

Inventor: DIETRICH R; NEY H; RANGO D; HARTMUT N

Number of Countries: 037 Number of Patents: 031

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
<del>EP 519365</del>	A1	19921223	EP 92110021	A	19920613	199252	B
DE 4219390	A1	19921224	DE 4219390	A	19920613	199301	
WO 9222284	A1	19921223	WO 92EP1341	A	19920613	199302	
ZA 9204386	A	19930224	ZA 924386	A	19920616	199316	
AU 9219746	A	19930112	AU 9219746	A	19920613	199317	
CN 1067809	A	19930113	CN 92104690	A	19920617	199346	
FI 9305677	A	19931216	WO 92EP1341	A	19920613	199410	
			FI 935677	A	19931216		
NO 9304648	A	19931216	WO 92EP1341	A	19920613	199412	
			NO 934648	A	19931216		
EP 589981	A1	19940406	EP 92912364	A	19920613	199414	
			WO 92EP1341	A	19920613		
TW 224429	A	19940601	TW 92105370	A	19920707	199426	
SK 9301287	A3	19940608	WO 92EP1341	A	19920613	199430	
			SK 931287	A	19931118		
CZ 9302764	A3	19940713	CZ 932764	A	19920613	199432	
JP 6508118	W	19940914	JP 92511053	A	19920613	199441	
			WO 92EP1341	A	19920613		
HU 68978	T	19950828	WO 92EP1341	A	19920613	199540	N
			HU 933584	A	19920613		
NZ 243147	A	19951221	NZ 243147	A	19920615	199606	
IL 102096	A	19960618	IL 102096	A	19920603	199631	
EP 589981	B1	19961023	EP 92912364	A	19920613	199647	
			WO 92EP1341	A	19920613		
DE 59207438	G	19961128	DE 507438	A	19920613	199702	
			EP 92912364	A	19920613		
			WO 92EP1341	A	19920613		
CZ 281697	B6	19961211	CZ 932764	A	19920613	199706	
ES 2096080	T3	19970301	EP 92912364	A	19920613	199716	
SK 278566	B6	19971007	WO 92EP1341	A	19920613	199749	
			SK 931287	A	19920613		
AU 683411	B	19971113	AU 9219746	A	19920613	199803	
IE 77640	B	19971231	IE 921733	A	19920701	199808	
RU 2089180	C1	19970910	WO 92EP1341	A	19920613	199818	
			RU 9358536	A	19920613		

FI 101598	B1	19980731	WO 92EP1341	A	19920613	199836	
			FI 935677	A	19931216		
NO 303714	B1	19980824	WO 92EP1341	A	19920613	199840	
			NO 934648	A	19931216		
US 5997903	A	19991207	WO 92EP1341	A	19920613	200004	
			US 93167961	A	19931217		
KR 254021	B1	20000501	WO 92EP1341	A	19920613	200126	
			KR 93703898	A	19931215		
HU 219247	B	20010328	WO 92EP1341	A	19920613	200129	N
			HU 933584	A	19920613		
RO 117502	B1	20020430	WO 92EP1341	A	19920613	200249	
			RO 1691	A	19920613		
JP 3338052	B2	20021028	JP 92511053	A	19920613	200278	
			WO 92EP1341	A	19920613		

Priority Applications (No Type Date): CH 911788 A 19910617; HU 933584 A 19920613

Cited Patents: EP 244380; EP 247983; EP 342522

#### Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

EP 519365	A1	G	5	A61K-009/20	
-----------	----	---	---	-------------	--

Designated States (Regional): PT

DE 4219390	A1		4	A61K-031/44	
------------	----	--	---	-------------	--

WO 9222284	A1	G	14	A61K-009/20	
------------	----	---	----	-------------	--

Designated States (National): AU BG CA CS FI HU JP KR NO PL RO RU US

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LU MC NL SE

ZA 9204386	A		133	A61K-000/00	
------------	---	--	-----	-------------	--

AU 9219746	A			A61K-009/20	Based on patent WO 9222284
------------	---	--	--	-------------	----------------------------

CN 1067809	A			A61K-009/20	
------------	---	--	--	-------------	--

FI 9305677	A			A61K-000/00	
------------	---	--	--	-------------	--

NO 9304648	A			A61K-031/44	
------------	---	--	--	-------------	--

EP 589981	A1	G		A61K-009/20	Based on patent WO 9222284
-----------	----	---	--	-------------	----------------------------

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL SE

TW 224429	A			A61K-009/20	
-----------	---	--	--	-------------	--

SK 9301287	A3			A61K-009/20	
------------	----	--	--	-------------	--

CZ 9302764	A3			A61K-009/20	
------------	----	--	--	-------------	--

JP 6508118	W			A61K-031/44	Based on patent WO 9222284
------------	---	--	--	-------------	----------------------------

HU 68978	T			A61K-031/44	Based on patent WO 9222284
----------	---	--	--	-------------	----------------------------

NZ 243147	A			A61K-009/28	
-----------	---	--	--	-------------	--

IL 102096	A			A61K-031/415	
-----------	---	--	--	--------------	--

EP 589981	B1	G	9	A61K-009/20	Based on patent WO 9222284
-----------	----	---	---	-------------	----------------------------

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL PT SE

DE 59207438	G			A61K-009/20	
-------------	---	--	--	-------------	--

Based on patent EP 589981

Based on patent WO 9222284

CZ 281697	B6			A61K-009/20	Previous Publ. patent CZ 9302764
-----------	----	--	--	-------------	----------------------------------

ES 2096080	T3			A61K-009/20	Based on patent EP 589981
------------	----	--	--	-------------	---------------------------

SK 278566	B6			A61K-009/20	Previous Publ. patent SK 9301287
-----------	----	--	--	-------------	----------------------------------

AU 683411	B			A61K-009/24	Previous Publ. patent AU 9219746
-----------	---	--	--	-------------	----------------------------------

Based on patent WO 9222284

IE 77640	B			A61K-009/20	
----------	---	--	--	-------------	--

RU 2089180	C1		5	A61K-009/20	
------------	----	--	---	-------------	--

FI 101598	B1			A61K-031/44	Previous Publ. patent FI 9305677
-----------	----	--	--	-------------	----------------------------------

NO 303714	B1			A61K-031/44	Previous Publ. patent NO 9304648
-----------	----	--	--	-------------	----------------------------------

US 5997903	A			A61K-009/30	Based on patent WO 9222284
------------	---	--	--	-------------	----------------------------

KR 254021	B1			A61K-031/44	
-----------	----	--	--	-------------	--

HU 219247	B			A61K-031/4439	Previous Publ. patent HU 68978
-----------	---	--	--	---------------	--------------------------------

Based on patent WO 9222284

RO 117502	B1			A61K-009/20	Based on patent WO 9222284
-----------	----	--	--	-------------	----------------------------

JP 3338052	B2		4	A61K-031/4439	Previous Publ. patent JP 6508118
------------	----	--	---	---------------	----------------------------------

Based on patent WO 9222284

Abstract (Basic): EP 519365 A

New tablets and pellets (A) contg. pantoprazole (I) comprise (a) a core contg. (I) or salt, polyvinylpyrrolidone and/or hydroxypropyl methylcellulose as a binder and opt. (i) mannitol as a filler, (ii) adjuvants and (iii) a basic inorganic cpd., (b) a water-soluble core coating and (c) an outer coating which is resistant to gastric fluid. (I) is known from EP-166287.

When a salt of (I) is present, this is the sodium salt. The opt. present basic inorganic cpd. is an alkali metal, alkaline earth metal or earth metal salt of a weak acid or an alkaline earth or earth metal hydroxide or oxide, esp.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Furthermore, the polyvinylpyrrolidone has a mol. wt. of 3-400000 and is esp. Povidone (PVP 90:RTM).

USE/ADVANTAGE - (I) is a  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase inhibitor. (A) are more stable than the dosage forms known from EP-244380 and EP-247983. E.g. a tablet core water content above 1.5 wt.% does not give rise to decomposition of (I) and stable tablets are obtd. from granules having 5-8% residual moisturopy

Abstract (Equivalent): EP 589981 B

Medicament in pellet or tablet form which is to be administered orally and is resistant to gastric juice, in which the pellets or tablets consist of a core in which the active compound or its physiologically tolerated salt is present as a mixture with one or more binders, fillers and if desired other tablet auxiliaries, and if desired one or more basic physiologically tolerated inorganic compounds, one or more inert, water-soluble intermediate layers surrounding this core and an outer layer which is resistant to gastric juice, characterized in that, in the core, pantoprazole is used as the active compound, polyvinylpyrrolidone and/or hydroxypropylmethylcellulose is used as the binder and, if desired, mannitol is used as the filler.

(Dwg.0/0)

Title Terms: NEW; TABLET; PELLET; ORAL; ADMINISTER; IMPROVE; STABILISED; GASTRIC; FLUID; RESISTANCE; CORE; CONTAIN; POLYVINYL; PYRROLIDONE; HYDROXYPROPYL; METHYLCELLULOSE; BIND; OPTION; MANNITOL; FILL

Derwent Class: A11; A14; A96; B07

International Patent Class (Main): A61K-000/00; A61K-009/20; A61K-009/24; A61K-009/28; A61K-009/30; A61K-031/415; A61K-031/44; A61K-031/4439

International Patent Class (Additional): A61K-009/22; A61K-009/32; A61K-009/54; A61K-047/26; A61K-047/32; A61K-047/36; A61K-047/38; A61P-001/04; C07D-401/12

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A03-A04A1; A04-D05; A12-V01; B04-C02A2; B04-C03A; B04-C03B; B06-H; B07-D11; B10-A07; B12-G01B3; B12-M11B; B12-M11D

Chemical Fragment Codes (M1):

\*02\* F011 F012 F423 H2 H211 H7 H713 H721 J5 J521 L9 L941 M210 M212 M273 M281 M320 M423 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M903 M904 M910 R034 R038 V0 V743 R00546-M R00546-Q

\*03\* H4 H401 H481 H5 H521 H8 M210 M211 M272 M281 M313 M321 M332 M342 M383 M391 M423 M431 M782 M903 M904 R034 R038 V713 R06563-M

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* C216 D012 D022 D711 F012 F013 F014 F431 H5 H522 H541 H8 K0 K4 K442 M210 M211 M272 M282 M311 M322 M342 M343 M362 M373 M391 M412 M431 M511 M521 M530 M540 M782 M903 M904 P616 R034 R038 V815 R22667-M

\*04\* A111 A940 C106 C108 C530 C730 C801 C802 C803 C805 C807 M411 M431 M782 M903 M904 M910 R034 R038 R01287-M

\*05\* H4 H405 H484 H8 K0 L8 L816 L821 L833 M280 M315 M321 M332 M344 M383 M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904 M910 R034 R038 R00290-M

Chemical Fragment Codes (M6):

\*06\* M903 P616 R034 R038 R111 R280

Derwent Registry Numbers: 0290-U; 1287-U; 1508-U; 1740-U; 1849-U; 1966-U  
Specific Compound Numbers: R00546-M; R00546-Q; R06563-M; R22667-M; R01287-M  
; R00290-M

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

✓ Select All	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected	<b>Format</b>
✗ Clear Selections				Full 

© 2003 The Dialog Corporation

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 519 365 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **92110021.0**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 9/20, A61K 9/24,  
A61K 9/28, A61K 9/32,  
A61K 9/54, A61K 31/44**

(22) Anmeldetag: **13.06.92**

(30) Priorität: **17.06.91 CH 1788/91**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**23.12.92 Patentblatt 92/52**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**PT**

(71) Anmelder: **Byk Gulden Lomberg Chemische  
Fabrik GmbH  
Byk-Gulden-Strasse 2  
W-7750 Konstanz(DE)**

(72) Erfinder: **Dietrich, Rango, Dr.  
Im Tiergarten 16  
W-7750 Konstanz 16(DE)  
Erfinder: Ney, Hartmut  
Peter-Thumb-Strasse 46  
W-7750 Konstanz(DE)**

(54) **Pantoprazol enthaltende orale Darreichungsformen.**

(57) Die Erfindung betrifft orale Darreichungsformen für Pantoprazol, die aus einem Kern, einer Zwischenschicht und einer magensaftresistenten äußeren Schicht bestehen.

EP 0 519 365 A1

Stand der Technik

In der europäischen Patentanmeldung EP-A-244 380 werden orale Darreichungsformen für säurelabile Wirkstoffe aus der Klasse der  $H^+/K^+$ -ATPase-Hemmer mit Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol-Struktur beschrieben, die einen Kern, eine Zwischenschicht und eine magensaftresistente äußere Schicht aufweisen. In der europäischen Patentanmeldung EP-A-247 983 werden die in der EP-A-244 380 offenbarten Formulierungen im Zusammenhang mit dem  $H^+/K^+$ -ATPase-Hemmer Omeprazol beschrieben und beansprucht.

Bei den in den europäischen Patentanmeldungen EP-A-244 380 und EP-A-247 983 beanspruchten Darreichungsformen wird für die säurelabilen Wirkstoffe eine Stabilisierung insbesondere durch den Zusatz von Basen zum Kern und somit eine Erhöhung des pH-Wertes erreicht; für die Erzielung einer ausreichenden Lagerstabilität müssen jedoch sowohl bei der Herstellung als auch bei der Lagerung bestimmte Bedingungen eingehalten werden, die mit einer optimalen galenischen Formulierung und einer problemlosen Vorratshaltung nur schlecht in Einklang zu bringen sind. So heißt es in der EP-A-247 983 sinngemäß: "Für die Langzeitstabilität bei der Lagerung ist es wesentlich, daß der Wassergehalt der den Wirkstoff Omeprazol enthaltenden Darreichungsform (magensaftresistent überzogene Tabletten, Kapseln und Pellets) niedrig gehalten wird und bevorzugt nicht mehr als 1,5 Gew.-% beträgt. Demzufolge sind Endverpackungen mit in Hartgelatinekapseln abgefüllten, magensaftresistent überzogenen Pellets bevorzugt mit Trockenmitteln zu versehen, die den Wassergehalt der Gelatinehüllen so weit senken, daß der Wassergehalt in den Pellets 1,5 Gew.-% nicht überschreitet".

Der bei der Herstellung von Pelletkernen aus Stabilitätsgründen niedrig zu haltende Wassergehalt bewirkt nun, daß die für die Pelletkernherstellung zu extrudierende Masse nicht ausreichend plastisch ist, um das Extrudat anschließend zu sphärischen Partikeln runden zu können. Es entstehen vielmehr zylindrische Körper, die bei den anschließenden Coating-Schritten an den Enden weniger dicke Lackschichten erhalten und somit an diesen Stellen nicht die geforderte Magensaftresistenz aufweisen und überdies den Kern nicht sicher von der magensaftresistenten Schicht durch ein Sub-coating schützen, was für die Stabilität wesentlich ist.

Die aufgezeigten Stabilitätsprobleme treten auch auf, wenn man versucht, den  $H^+/K^+$ -ATPase-Hemmer Pantoprazol (prop. INN für die Verbindung 5-(Difluormethoxy)-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol) so zu formulieren, wie dies in den europäischen Patentanmeldungen EP-A-244 380 und EP-A-247 983 beschrieben ist.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß beim Verzicht auf bestimmte, als Tablettenhilfsstoffe häufig verwendete Füllstoffe und Bindemittel, wie sie für die Herstellung der Pellet- bzw. Tablettenkerne in den europäischen Patentanmeldungen EP-A-244 380 und EP-A-247 983 angegeben sind, die geschilderten Stabilitätsprobleme nicht auftreten. Diese Füllstoffe bzw. Bindemittel sind insbesondere Lactose, mikrokristalline Zellulose und Hydroxypropylzellulose.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein den Wirkstoff Pantoprazol enthaltendes, oral zu applizierendes, magensaftresistentes Arzneimittel in Pellet- oder Tablettenform, das aus einem basisch reagierenden Pellet- oder Tablettenkern, einer oder mehreren inerten, wasserlöslichen Zwischenschicht(en) und einer magensaftresistenten äußeren Schicht besteht, und das dadurch gekennzeichnet ist, daß der Kern neben Pantoprazol bzw. neben einem Pantoprazol-Salz als Bindemittel Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose und gewünschtenfalls zusätzlich als inerten Füllstoff Mannit enthält.

Für eine basische Reaktion des Pellet- oder Tablettenkernes wird diesem - sofern die gewünschte Erhöhung des pH-Wertes nicht bereits durch Verwendung des Wirkstoff-Salzes erzielt wird - eine anorganische Base beigemischt. Hier seien beispielsweise die pharmakologisch verträglichen Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalze schwacher Säuren sowie die pharmakologisch verträglichen Hydroxide und Oxide von Erdalkali- und Erdmetallen genannt. Als beispielhaft hervorzuhebende Base sei Natriumcarbonat genannt.

Neben Füllstoff und Bindemittel kommen bei der Tablettenkernherstellung noch weitere Hilfsstoffe, insbesondere Gleit- und Trennmittel sowie Tabletten-Sprengmittel zum Einsatz.

Als Gleit- und Trennmittel seien beispielsweise Calciumsalze höherer Fettsäuren, wie z.B. Calciumstearat genannt.

Als Tabletten-Sprengmittel kommen insbesondere chemisch indifferente Mittel infrage. Als bevorzugtes Tabletten-Sprengmittel sei (quer)vernetztes Polyvinylpyrrolidon (z.B. Crospovidone) genannt.

Bezüglich der auf den Pellet- bzw. Tablettenkern aufzubringenden wasserlöslichen Zwischenschicht(en) wird auf solche wasserlöslichen Schichten verwiesen, wie sie üblicherweise vor der Aufbringung magensaftresistenter Schichten verwendet werden, oder wie sie z.B. in der DE-OS 39 01 151 beschrieben sind. Als

für die Zwischenschicht verwendbare Filmpolymere seien beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon genannt, denen gewünschtenfalls noch Weichmacher (wie etwa Propylenglykol) und/oder weitere Zusatz- und Hilfsstoffe (z.B. Puffer, Basen oder Pigmente) beigelegt werden können.

Welche magensaftresistenten äußeren Schichten verwendet werden können, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannt. Vorteilhafterweise werden (zur Vermeidung organischer Lösungsmittel und da der erfindungsgemäße Kern nicht die aus dem Stand der Technik bekannte Wasserempfindlichkeit aufweist) wäßrige Dispersionen geeigneter magensaftresistenter Polymere, wie beispielsweise ein Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat, gewünschtenfalls unter Zusatz eines Weichmachers (z.B. Triethylacetat) verwendet.

Der Wirkstoff Pantoprazol ist bekannt aus dem europäischen Patent 166 287. Als Salze des Pantoprazols seien die im europäischen Patent 166 287 genannten Salze beispielhaft erwähnt. Ein bevorzugtes Salz ist das Natriumsalz.

Die Verwendung von Mannit als alleinigem Füllstoff für Tabletten erfordert ein geeignetes Bindemittel, das dem Kern eine ausreichende Härte verleihen muß. Bei dem für die Kern-Herstellung als Bindemittel verwendeten Polyvinylpyrrolidon handelt es sich insbesondere um ein Produkt mit höherem Molekulargewicht (ca. 300.000 bis 400.000). Als bevorzugtes Polyvinylpyrrolidon sei PVP 90 (Molekulargewicht ca. 360.000) genannt.

Die erfindungsgemäße orale Darreichungsform zeichnet sich gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Darreichungsformen für andere  $H^+/K^+$ -ATPase-Hemmer mit Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol-Struktur insbesondere dadurch aus, daß ein über 1,5 Gew.-% hinausgehender Wassergehalt im Tablettenkern nicht zu einer Verfärbung (Zersetzung) des Wirkstoffes führt. So werden auch bei einer höheren Restfeuchte im Granulat (von z.B. 5 bis 8 Gew.-%) stabile Tabletten erhalten.

Pellets können durch Auftragen einer Vorisolierung auf Saccharose-Starterpellets und anschließendes Auftragen einer 30 %igen isopropanolischen Wirkstofflösung mit Hydroxymethylpropylcellulose als Binder erhalten werden.

Der Auftrag der Isolierschicht kann analog zu den Tabletten auch unter Verwendung entsprechender Fertigdispersionen (z.B. Opadry) erfolgen. Der magensaftresistente Überzug erfolgt analog zu der Vorgehensweise bei Tabletten.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel in Pellet oder Tablettenform, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man den erfindungsgemäßen Kern herstellt, mit einer oder mehreren inerten wasserlöslichen Zwischenschichten umgibt und eine magensaftresistente äußere Schicht aufträgt.

Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

## Beispiele

### 1. Tabletten

#### I. Tablettenkern

a) Pantoprazol-Na-Sesquihydrat	45,1 mg
b) Natriumcarbonat	10,0 mg
c) Mannit	42,7 mg
d) Crospovidone	50,0 mg
e) PVP 90 (Povidone)	4,0 mg
f) Calciumstearat	3,2 mg
	<hr/> 155,0 mg

a) wird mit einem Teil von b), c) und d) vermischt. Der Rest von b) und c) wird in die klare wässrige Lösung von e) gegeben und mit b) auf einen pH-Wert > 10 eingestellt. Mit dieser Lösung wird in der Wirbelschicht granuliert. Dem getrockneten Granulat wird der Rest von d) sowie f) zugesetzt und das Granulat auf einer geeigneten Tablettenmaschine verpreßt.

#### II. Vorisolierung (Zwischenschicht)

## EP 0 519 365 A1

g) HPMC 2910, 3cps	15,83 mg
h) PVP 25	0,32 mg
i) Titandioxid	0,28 mg
j) LB Eisenoxid-gelb 100 E 172	0,025 mg
k) Propylenglykol	3,54 mg
	<u>20,00 mg</u>

Gesamtgewicht pro vorisoliertem Kern	175,00 mg
--------------------------------------	-----------

g) wird in Wasser gelöst und h) zugegeben und ebenfalls gelöst (A). i) und j) werden mit einem geeigneten Rührer in Wasser suspendiert (B). A und B werden vereinigt. Nach Zugabe von k) wird die Suspension unmittelbar vor der weiteren Verarbeitung gesiebt, bei der die unter I. erhaltenen Tablettenkerne in einem geeigneten Gerät mit der Suspension in ausreichender Schichtdicke überzogen werden.

### III. Magensaftresistenter Überzug

l) Eudragit <sup>™</sup> L 30 D	13,64 mg
m) Triethylcitrat	1,36 mg
	<u>15,00 mg</u>

Gesamtgewicht pro magensaftresistenter Filmtablette	190,00 mg
---	-----------

l) wird mit Wasser verdünnt und m) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt. Auf die unter II. erhaltenen vorisolierten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprüht.

## 2. Pellets

### I. Starterpellets

a) Saccharose Pellets (0,7-0,85 mm)	950,0 g
b) Hydroxypropylmethylcellulose	50,0 g

a) wird mit der wässrigen Lösung von b) in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) besprüht.

### II. Aktivpellets

c) Pantoprazol-Na-Sesquihydrat	403,0 g
d) Hydroxypropylmethylcellulose	40,3 g

c) und d) werden nacheinander in 30 % Isopropanol gelöst und auf 900 g der unter I. erhaltenen Starterpellets in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) aufgesprüht.

### III. Vorisolierung (Zwischenschicht)

Der Überzug erfolgt analog zu der bei den Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.



#### IV. Magensaftresistenter Überzug

Der Überzug erfolgt analog zu der bei den Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

5      Anschließend werden die Pellets in Kapseln geeigneter Größe (z.B. 1) abgefüllt.

#### Patentansprüche

1. Oral zu applizierendes, mangensaftresistentes Arzneimittel in Pellet- oder Tablettenform, bei dem die  
10 Pellets bzw. Tabletten aus
  - einem Kern, in dem der Wirkstoff oder dessen physiologisch verträgliches Salz im Gemisch mit einem oder mehreren Bindemitteln, Füllstoffen und gewünschtenfalls anderen Tablettenhilfsstoffen und gewünschtenfalls einer oder mehreren basisch reagierenden physiologisch verträglichen anorganischen Verbindungen vorliegt,
  - 15 - einer oder mehreren diesen Kern umgebenden inerten, wasserlöslichen Zwischenschichten und
  - einer mangensaftresistenten äußeren Schicht bestehen,
 dadurch gekennzeichnet, daß im Kern als Wirkstoff Pantoprazol, als Bindemittel Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose und gewünschtenfalls als Füllstoff Mannit verwendet wird.
- 20 2. Arzneimittel nach Anspruch 1 in Tablettenform, dadurch gekennzeichnet, daß als Bindemittel Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose und als Füllstoff Mannit verwendet wird.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 in Pelletform, dadurch gekennzeichnet, daß als Bindemittel Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose verwendet wird.
- 25 4. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als physiologisch verträgliches Wirkstoffsalz Pantoprazol-Natrium verwendet wird.
5. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als basisch reagierende, physiologisch verträgliche anorganische Verbindungen pharmakologisch verträgliche Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalze schwacher Säuren oder pharmakologisch verträgliche Hydroxide oder Oxide von Erdalkali- oder Erdmetallen verwendet werden.
- 30 6. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als basisch reagierende, physiologisch verträgliche anorganische Verbindung Natriumcarbonat verwendet wird.
- 35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 11 0021

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 342 522 (EISAI) * Ansprüche *	1-6	A 61 K 9/20 A 61 K 9/24 A 61 K 9/28
D, A	EP-A-0 247 983 (HÄSSLE) * Ansprüche *	1-6	A 61 K 9/32 A 61 K 9/54 A 61 K 31/44
D, A	EP-A-0 244 380 (HÄSSLE) * Ansprüche *	1-6	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 11-08-1992	Prüfer SCARPONI U.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ..... A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	